



PCT

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

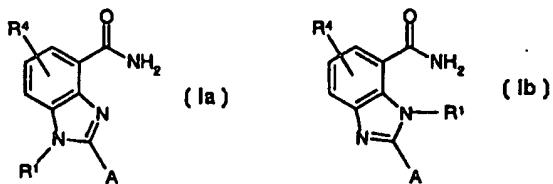
Internationaler Rum

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07D 235/30, 401/04, 401/14, 403/04, A61K 31/4184, 31/454, 31/496, A61P 25/00, 9/00</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/32579</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>8. Juni 2000 (08.06.00)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/09004</b>		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT, D-67056 Ludwigshafen (DE).</b>	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>23. November 1999 (23.11.99)</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>	
(30) Prioritätsdaten: <b>198 54 933.4                    27. November 1998 (27.11.98)    DE 199 16 460.6                    12. April 1999 (12.04.99)    DE</b>		(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); D-67056 Ludwigshafen (DE).</b>	
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfänger/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, D-67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenaustrasse 12, D-68535 Edingen-Neckarhausen (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr.-Eduard-Orth-Strasse 13, D-67346 Speyer (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, D-69221 Dossenheim (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Thüringer Strasse 3, D-67105 Schifferstadt (DE).</b>		<i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND THEIR USE AS PARP INHIBITORS

**(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARP INHIBITOREN**



**(57) Abstract**

The invention relates to compounds of general formula (1a) or (1b) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> are hydrogen or defined substituents, A is a saturated or monoethenoid heterocyclic ring with 4 to 8 members which contains one or two nitrogen atoms, wherein additionally one oxygen or sulfur atom can be present. Said ring can be further substituted. The invention also relates to their tautomer forms, possible enantiomer and diastereomer forms, their prodrugs, as well as possible physiologically acceptable salts. The invention also relates to the use of said compounds for treating diseases related to a pathologically increased activity of PARP.

## (57) Zusammenfassung

Verbindungen der allgemeinen Formel (1a) oder (1b) worin R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff, oder bestimmte substituenten, A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der weiterhin substituiert sein kann, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze. Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
RJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARP INHIBITOREN

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J. Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an,

15 daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv.Radiat.Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

25

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet 30 und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw. Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, 35 aber auch Reperfusionschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip 40 zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen 45 Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, 22, 303).

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Cervicalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Modell für den Kreislaufschlag (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

Außerdem ist PARP bei Diabetes mellitus involviert (V. Burkhardt et al., *Nature Medicine*, 1999, 5314-19).

Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden.

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazyl-4-amiden, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in *J. Med. Chem.* 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF<sub>3</sub>, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen Derivate den Nachteil, daß sie nur gering oder keine Löslichkeit in wässrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wässrige Lösung appliziert werden können.

Benzimidazole, die in 2-Stellung ein Piperidin-Ring tragen, sind ebenfalls bereits beschrieben worden. So sind in *J. Het. Chem.* 1987, 24, 31 Derivate als Antihistaminika hergestellt worden. In *J. Het. Chem.* 1995, 32, 707 und *J. Het. Chem.* 1989, 26, 541 sind analoge Verbindungen mit der gleichen Verwendung

beschrieben worden. In EP 818454 sind 2-Piperidinylbenzimidazole als Antihistaminika und in WO 9736554 als Mittel gegen Hepatitis erwähnt. Ebenfalls in CA 80, 146143, Fr. 2103639 und in Khim. Geterotsikl. Soedin 1974, 1, 104, sind Derivate aufgeführt.

5

Allerdings ist die Bedeutung von Substituenten am Phenylaromatien im Benzimidazolfragment nicht untersucht worden. Des weiteren sind solche Benzimidazole, die einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus, insbesondere einen Piperidin-Ring in 2-Stellung tragen, 10 bisher nicht als PARP-Inhibitoren beschrieben worden.

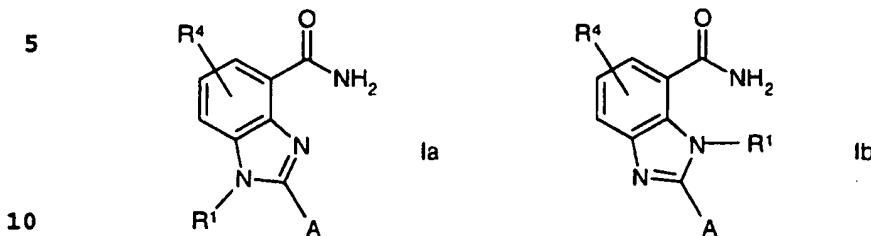
In der vorliegenden Anmeldung wird nun der überraschende Befund beschrieben, daß, wenn man ein Carbonsäureamid-Rest am Benzimidazol-Aromaten einführt, Benzimidazole erhält, die neuartige und 15 gut wirksame PARP-Inhibitoren darstellen, sofern sie in 2-Stellung mit einem gesättigten Heterozyklus substituiert sind.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es 20 notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser 25 wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. 30 WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

35 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring einen Piperidin-Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen und die durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen, das dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen und somit die 40 Herstellung einer Infusionslösung ermöglicht.

In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen. Wird von Verbindungen der Formel I gesprochen, werden darunter die Verbindungen der Formel Ia und Ib verstanden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I:



worin

- 15 R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR<sup>5</sup> (wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet), oder ein C-Atom in der Kette auch eine =O-Gruppe oder eine Gruppe NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> tragen kann, wobei R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei die C-Ketten in R<sup>8</sup> bzw. R<sup>9</sup> oder der durch NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> gebildete Ring noch einen Rest R<sup>6</sup> tragen kann, der unabhängig von R<sup>2</sup> dieselben Bedeutung wie R<sup>2</sup> annehmen kann und

20 25 R<sup>4</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NH-CO-R<sup>10</sup>, OR<sup>8</sup>, wobei R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-R<sup>41</sup>, COOR<sup>41</sup> und Phenyl) tragen kann, und R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R<sup>41</sup> dieselben Bedeutungen wie R<sup>21</sup> annehmen kann,

30 35 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

40 R<sup>2</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das noch mit R<sup>23</sup> substituiert sein kann und ein C-Atom der Kette eine =O-Gruppe tragen kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CO-(NH)<sub>0,1</sub>-R<sup>21</sup>, COOR<sup>21</sup> und Phenyl bedeuten kann, wobei R<sup>21</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl

- und Phenyl bedeuten kann und jeder Rest noch  $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}^{23}$  tragen kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes
- 5       $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Nitro,  $\text{CF}_3$ , Cyano,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ ,  $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{10}$ ,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{COOR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ,  $\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{NHSO}_2\text{Ph}$  und  $\text{CF}_3$ , wobei  $\text{R}^{24}$  und  $\text{R}^{25}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl bedeuten und  $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$  zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der
- 10     Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  $\text{CO}-\text{R}^{22}$ ,  $\text{COOR}^{22}$  (mit  $\text{R}^{22}$  gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und  $\text{R}^{10}$  Wasserstoff,
- 15      $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
- $\text{R}^{23}$   $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$  bedeutet, wobei  $\text{R}^{26}$  und  $\text{R}^{27}$  Wasserstoff,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_0-\text{C}_4$ -Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring noch mit bis zu 3 Resten Cl, F, Br, J,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{SO}_2$ -Phenyl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{NHCO}$ -Phenyl, OH, O- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, O- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und  $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$  auch ein cyclisches Amin mit 3 bis 8 Gliedern darstellen kann, wobei zusätzlich noch ein weiteres Heteroatom wie O, N und S enthalten sein kann und der Ring noch mit einem Rest  $\text{R}^{28}$  substituiert sein kann, wobei  $\text{R}^{28}$   $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl und  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Phenyl sein kann,
- $\text{R}^3$  Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes  $\text{C}_1-\text{C}_8$ -Alkyl, gegebenenfalls durch  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls durch  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl substituiertes  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Nitro,  $\text{CF}_3$ , Cyano,  $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ ,  $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{10}$ ,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{COOR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ,  $\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{NHSO}_2\text{Ph}$  und  $\text{CF}_3$ , wobei  $\text{R}^{32}$  und  $\text{R}^{33}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl bedeuten und  $\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$  zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring
- 30     noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  $\text{CO}-\text{R}^{31}$ ,  $\text{COOR}^{31}$  und Phenyl tragen kann, und  $\text{R}^{10}$  Wasserstoff,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und  $\text{R}^{31}$  die selbe Bedeutung wie  $\text{R}^{21}$  annehmen kann,
- 35     40     45

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

5 Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet.

10

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet.

15

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>3</sup> an den Stickstoff von A gebunden ist.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeutet.

20

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff und A Piperidin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist, sind und R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeutet und in 1-Stellung am Piperidin-Ring gebunden ist.

25

Die jeweiligen Bedeutungen von R<sup>5</sup> bis R<sup>10</sup> sind in den Resten R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> unabhängig voneinander.

30

Die bevorzugte Bedeutung von NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> und NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup> als zyklisches Amin sind Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Homopiperazin. Bevorzugterweise kann bei Piperazin und Homopiperazin der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-R<sup>7</sup> und Phenyl tragen.

35

Die bevorzugte Bedeutung von A ist Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A Piperazin oder Piperidin bedeutet.

40

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung

mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Die gesättigten oder einfach ungesättigten Zyklen A können als  
5 cis-Isomere, trans-Isomere oder deren Gemische vorliegen.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I  
mesomere oder tautomere Verbindungen.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch ver-  
träglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von  
Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten  
lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-  
schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag,  
15 Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salz-  
säure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure,  
Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-  
säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid  
und Tris.

20 Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die *in vivo*  
in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.  
Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren,  
Ester und andere.

25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazole I kann auf  
verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheseschema 1 skizziert  
wurde.

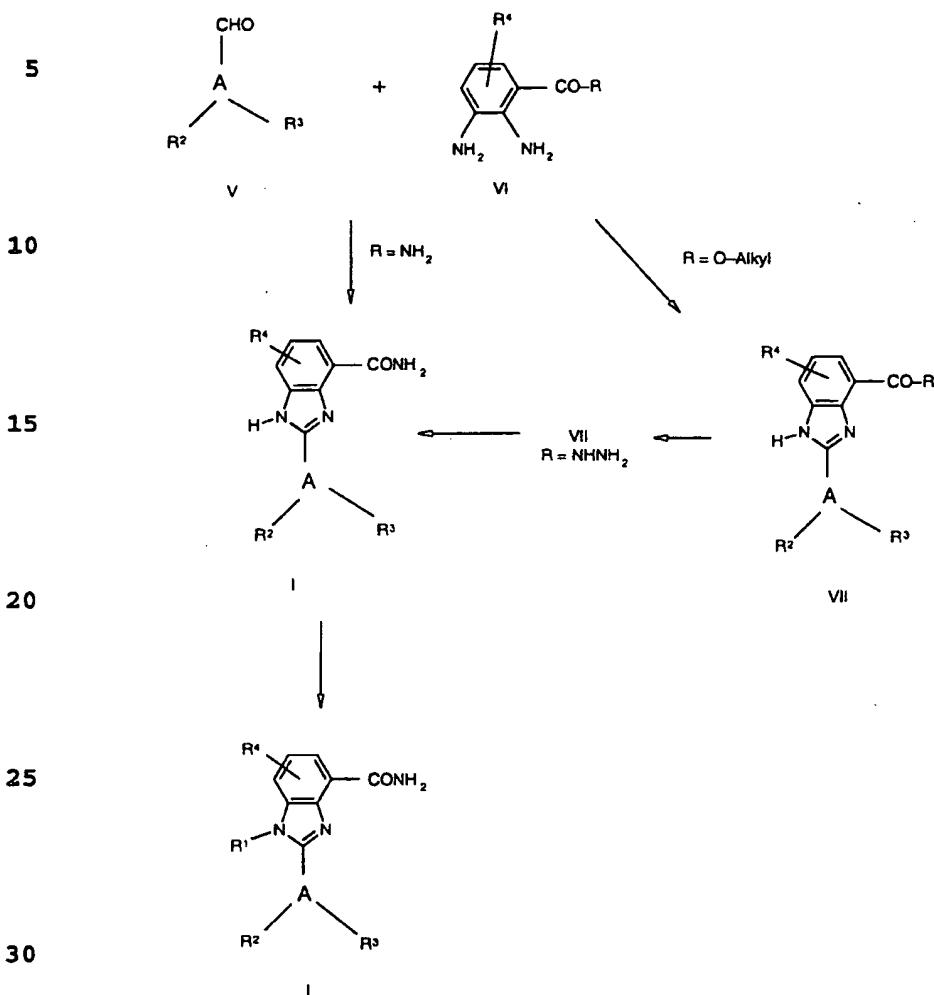
30

35

40

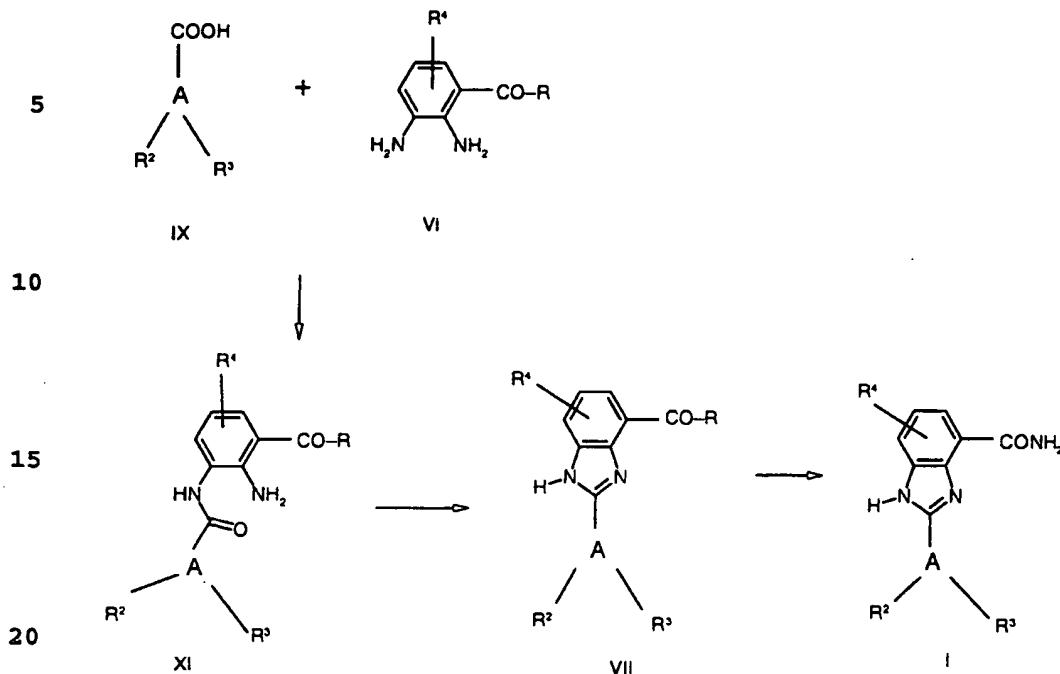
45

## Syntheseschema 1



Durch Kondensation des Aldehyds V mit Phenylendiaminen VI erhält man das Benzimidazol I bzw. VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

Syntheseschema 2



Wenn in dem Benzimidazol VII  $R = \text{NH}_2$  ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls  $R = \text{O-Alkyl}$  ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester VII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid VII ( $R = \text{NHNH}_2$ ) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

- Eine Einführung des Restes  $R^1$  am Benzimidazol-Rest in I ( $R^1 = \text{H}$ ) gelingt unter üblichen Alkylierungsbedingungen. Dabei werden Benzimidazole I mit  $R^1 - L$ , wobei L eine Abgangsgruppe darstellt, unter Benutzung einer Base bei 25 bis 150°C, vornehmlich aber bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 130°C, alkyliert, wobei das neue Produkt I mit  $R^1 \neq \text{Wasserstoff}$  entsteht. Dabei wird in Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole, z.B. Ethanol, Ketonen, z.B. Methylethyleketon, Aceton, aliphatischen Ethern, z.B. Tetrahydrofuran, und Kohlenwasserstoffen, z.B. Toluol, gearbeitet, wobei man auch Gemische einsetzen kann. Als Base können zum Beispiel Alkoholate, z.B. Natriummethanolat und Kalium-tert.-butanolat, Karbonate, z.B. Kaliumkarbonat, Hydride, z.B. Natriumhydrid, und Hydroxide, z.B.

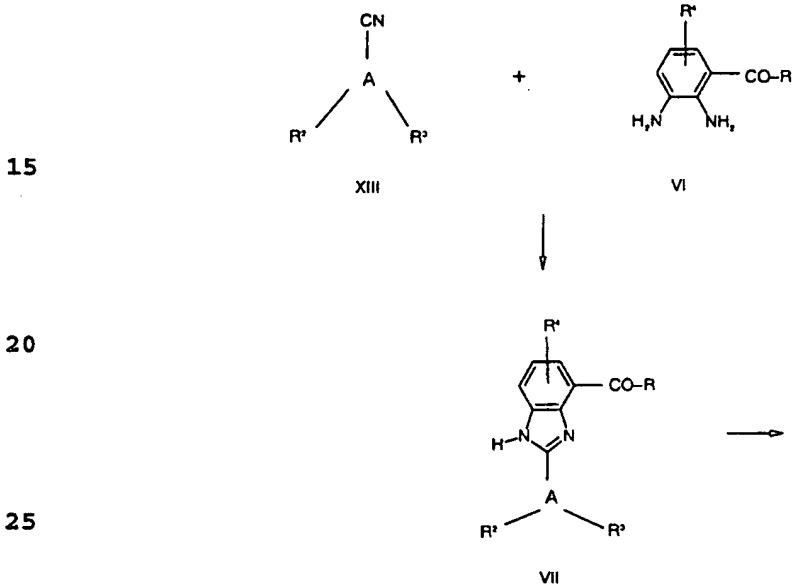
## 10

Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, eingesetzt werden. Zudem kann man auch verschiedene Kronenether wie 18-crown-6 in katalytischen Mengen zugeben. Weiterhin kann man unter Phasentransferbedingungen arbeiten( Methoden siehe R.C. Larock,

- 5 Comprehensive Organic Transformations, 1989, S. 445f.). Als Abgangsgruppe L kann man Halogenide, z.B. Brom, Chlor und Jod, oder auch zum Beispiel Tosylate oder Mesylate einsetzen.

## Syntheseschema 3

10



- Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Aldehyden V kann man auch 30 Benzoesäuren wie IX (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIII (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde V. Ausgehend von IX erfolgt die 35 Kondensation zu VII in zwei Stufen . Zuerst wird die Benzoesäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet 40 sind. Der Ringschluß zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.
- 45 Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei

erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org .Chem. 1987, 1017, beschrieben sind.

5

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzimidazole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

10 Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzimidazole I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein  $K_i$ -Wert ermittelt wurde. Die Benzimidazole I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

15

Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die 20 mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur 25 Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen 30 Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen 35 Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel 40 der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie z.B. während der Cyclosporin-Therapie oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur 45 Behandlung des akuten Myocardinfarks und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser

## 12

oder Rotablator) und von Mikroinfarkten wie z.B. während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen. Außerdem können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen oder zur Behandlung von Sepsis und Multiorganversagen, wie z.B. während des spätischen Schocks und "adult respiratory distress-syndrom" (ARDS, Schocklunge).

15

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

20 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

25

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen 30 verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale 35 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wolffett, verwendet werden. Für die innere Anwendung 40 eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksver- 45 bessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei-  
5 mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Appli-  
10 kationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intra- peritoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

15

Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind folgende Verbindungen besonders bevorzugt und können gemäß den genannten Herstellungsvorschriften synthetisiert werden:

- 20 1. 2-(N(0-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2. 2-(N-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure- amid
- 25 4. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure- amid
5. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimi- dazol-4-carbonsäureamid
6. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 7. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbo- nsäureamid
8. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
9. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-35 4-carbonsäureamid
10. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
11. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4- carbonsäureamid
- 40 12. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
14. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-45 benzimidazol-4-carbonsäureamid
15. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimida- zol-4-carbonsäureamid

16. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
17. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 18. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 21. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
22. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 23. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 27. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 29. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-Pyrrolidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
32. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 33. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-(N-iso-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35. 2-(N-Cyclohexyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
37. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 39. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 41. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

42. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 44. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 47. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 49. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
50. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
51. 2-Pyrrolidin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 52. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
54. 2-(N-Methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
55. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 56. 2-(N-iso-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
57. 2-(N-Cyclohexyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
58. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 59. 2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
60. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
61. 2-(N-(2(4-Fluorophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 62. 2-(N-(2(4-Chlorophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
63. 2-(N-(2(4-Bromophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 64. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
65. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
66. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 67. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

68. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
69. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 70. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
71. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
72. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 73. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
74. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 75. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
76. 2-Homopiperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
77. 2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 78. 2-(N-O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
79. 2-(N-Methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
80. 2-(N-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 81. 2-(N-iso-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
82. 2-(N-Cyclohexyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 83. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
84. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
85. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-
- 35 carbonsäureamid
86. 2-(N-(2(4-Fluorophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
87. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 88. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
89. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
90. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 91. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

92. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
93. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 94. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
95. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
96. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 97. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-homo-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
98. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 99. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
100. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
101. 1-Methyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 102. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
103. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
104. 1-Methyl-2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-
- 25 carbonsäureamid
105. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
106. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 107. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
108. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
109. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 110. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
111. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
112. 1-Methyl-2-(N-methyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbon-
- 40 säureamid
113. 1-Methyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
114. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 115. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

116. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
117. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 118. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
119. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-2-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbon-  
10 säureamid
120. 1-Methyl-2-piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
121. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbon-  
15 säureamid
122. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-1-methyl-ben-  
zimidazol-4-carbonsäureamid
123. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-  
20 säureamid
124. 1-Methyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-  
25 säureamid
125. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid
126. 2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbon-  
30 säureamid
127. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
128. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 129. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäure-  
amid
130. 2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid
131. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-  
30 benzimidazol-4-carbonsäureamid
132. 1-Methyl-2-(N-methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid
133. 1-Methyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid
- 35 134. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid
135. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid
136. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzi-  
40 midazol-4-carbonsäureamid
137. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
138. 1-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
139. 2-(Piperidin-4-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäure-  
45 amid
140. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid

141. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
142. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 143. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
144. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
145. 2-(Piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 146. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
147. 1-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
148. 2-(Piperidin-3-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 149. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
150. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 151. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
152. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
153. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 154. 2-(Piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
155. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 156. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
157. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
158. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 159. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
160. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
161. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 162. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
163. 2-(Pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 164. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
165. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

166. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
167. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 168. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
169. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
170. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 171. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
172. 2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 173. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
174. 1-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
175. 1-iso-Propyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 176. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
177. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
178. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 179. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
180. 2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 181. 2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
182. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
183. 1-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 184. 1-iso-Propyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
185. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
186. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 187. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
188. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 189. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

190. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
191. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 192. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid
193. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
194. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimi-  
10 dazol-4-carbonsäureamid
195. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimi-dazol-4-carbonsäureamid
196. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimida-zol-4-carbonsäureamid
- 15 197. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
198. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
199. 2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-  
20 benzimidazol-4-carbonsäureamid
200. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
201. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid
- 25 202. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
203. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimi-dazol-4-carbonsäureamid
204. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimi-  
30 dazol-4-carbonsäureamid
205. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimida-zol-4-carbonsäureamid
206. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 207. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
208. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
209. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-  
40 3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
210. 1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid
211. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 212. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimi-dazol-4-carbonsäureamid

- 213.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
214.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
5 215.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
216.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
217.2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-  
10 benzimidazol-4-carbonsäureamid  
218.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
219.1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbon-  
säureamid  
15 220.1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid  
221.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimi-  
dazol-4-carbonsäureamid  
222.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimi-  
20 dazol-4-carbonsäureamid  
223.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimid-  
azol-4-carbonsäureamid  
224.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-  
y1)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
225.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-  
benzimidazol-4-carbonsäureamid  
226.2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(N-propyl-pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-  
benzimidazol-4-carbonsäureamid  
227.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrroli-  
30 din-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
228.1-Ethyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-  
säureamid  
229.1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-  
carbonsäureamid  
35 230.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimi-  
dazol-4-carbonsäureamid  
231.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimi-  
dazol-4-carbonsäureamid  
232.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimid-  
40 azol-4-carbonsäureamid  
233.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-  
y1)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
234.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-  
benzimidazol-4-carbonsäureamid  
45 235.2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-  
benzimidazol-4-carbonsäureamid

236. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
237. 1-Ethyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 238. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
239. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
240. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 241. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
242. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 243. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
244. 2-(N-propyl-Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
245. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 246. 6-Chlor-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
247. 6-Chlor-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
248. 6-Chlor-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
249. 6-Chlor-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
250. 6-Chlor-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
251. 6-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
252. 6-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
253. 6-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
254. 6-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 255. 6-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
256. 6-Amino-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
257. 6-Amino-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
258. 6-Amino-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
259. 6-Amino-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 260. 6-Amino-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
261. 2-(Piperidin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
262. 2-(Piperidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 263. 2-(Pyrrolidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
264. 2-(Piperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
265. 2-(Homopiperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 266. 2-(3-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

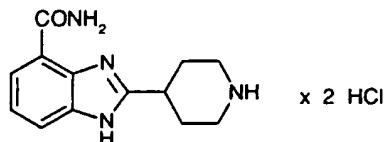
## 24

267. 2-(3-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
 268. 2-(2-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
**5** 269. 2-(3-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
 270. 2-(4-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
 271. 2-(2-(Hydroxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
 272. 2-(2-(Ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-  
**10**       säureamid  
 273. 2-(2-(Cyclohexyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
 274. 2-(2-(Benzyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid  
**15** 275. 2-(2-(Phenoxy carbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

## Beispiel 1

2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

## 20



## 25

- a) N(2-Amino-3-ethoxycarbonyl)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-carbonsäureanilid  
**30**       5,5 g (24 mMol) 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure und 4,3 g (24 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäureethylester wurden mit 6,0 g (60 mMol) Triethylamin und 3,2 g (24 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden anschließend 4,6 g (24 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid zugegeben und  
**35**       alles für 1h gerührt. Danach wurde noch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit 5 %iger wäßriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 8,4 g des Produktes.

- b) 2(1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

8,1 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 100 ml konzentrierter 5 Essigsäure für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum eingeengt. Man 10 erhielt 4,6 g des Produktes.

- c) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester x 2 HCl

3,7 g (9,9 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 50 ml 15 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit viel Ether verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

- d) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,7 g (7,8 mMol) der Zwischenverbindung 1c und 2,7 g 20 (54 mMol) Hydrazin wurden in 30 ml n-Butanol für 15 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 0,9 g des Produktes.

- e) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Zu 0,8 g (3,1 mMol) der Zwischenverbindung 1d in 20 ml 35 Dimethylformamid wurden ca. 2,4 g Raney-Nickel in 20 ml Wasser gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und ein Rohprodukt durch Zugabe von Ether gefällt. Der Niederschlag wurde in Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde 40 abgesaugt. Man erhielt 0,52 g des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO). δ = 1,8-2,3 (4H), 2,8-3,5 (5H), 7,2 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 8,5 (breit) und 9,2 (breit) ppm.

## Beispiel 2

## 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Das Beispiel wurde analog dem Beispiel 1 hergestellt.

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ).  $\delta = 1.7(1\text{H})$ ,  $1.9\text{--}2.2(4\text{H})$ ,  $2.75(1\text{H})$ ,  $3.8(1\text{H})$ ,  
 $7.2(1\text{H})$ ,  $7.6(1\text{H})$ ,  $7.8(1\text{H})$  und  $9.3(\text{breit})\text{ppm}$ .

## Beispiel 3

## 10 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- a) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

15 3.3 g (19,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester wurden in 100 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus 4,0 g (25,8 mMol) N-Acetyl-piperidin-4-aldehyd in 100 ml Methanol zugetropft. Alles wurde für ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 5,2 g (25,8 mMol) 20 Kupfer-II-Azetat, das in 100 ml Wasser gelöst wurde, zuge-tropft und alles für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gab man vorsichtig 25 ml konzentrierte Salzsäure zu und erwärmt erneut alles auf Rückfluß. Jetzt wurden 7,15 g (29,8 mMol) Natriumsulfid Nonahydrat, gelöst in 100 ml 25 Wasser, hinzuge-tropft und alles für weitere 10 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Wasser disper-giert und filtriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natrium-hydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit 30 Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,5 g des Produktes.

- b) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure-35 hydrazid

4,3 g (14,9 mMol) des Zwischenproduktes 3a wurden mit 3,7 g (74,3 mMol) Hydrazin Hydrat in 100 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum 40 eingeengt, wobei man ein Rohrprodukt erhielt, das direkt im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt wurde.

## c) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 50 ml Wasser wurden 5 g Raney-Nickel gegeben. Bei Raumtemperatur wurden 5 anschließend der Rückstand aus dem Reaktionsschritt 3b, gelöst mit Wasser, vorsichtig zugetropft, so daß die beobachtete Gasentwicklung kontrolliert werden kann. Danach wurde alles für 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der 10 erhaltene Rückstand wurde in wenig Methylenechlorid aufgenommen und durch vorsichtige Zugabe von Ether wurde das Produkt ausgefällt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ).  $\delta = 1.8\text{-}2.3(4\text{H})$ ,  $2.8\text{-}3.5(5\text{H})$ ,  $7.2(1\text{H})$ ,  $7.7(1\text{H})$ ,  $7.8(1\text{H})$ ,  $8.5(\text{breit})$  und  $9.2(\text{Breit})\text{ppm}$ .

## Beispiel 4

## 2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 0,25 g (1 mMol) des Produktes aus Beispiel 2, 59 mg (1 mMol) n-Propanal und 125  $\mu\text{L}$  (2 mMol) Essigsäure wurden in 25 ml Ethanol gelöst. Danach wurden bei Raumtemperatur 64 mg (1 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und alles für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand 25 zwischen Methylenchlorid und wässriger Natriumhydrogenkarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, abgetrennt, getrocknet und i Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Methanol = 4/1 gereinigt, wobei man 0,07 g des Produktes erhielt.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ).  $\delta = 0.9(3\text{H})$ ,  $1.5(2\text{H})$ ,  $1.9(2\text{H})$ ,  $2.3(2\text{H})$ ,  $2.9(2\text{H})$ ,  $3.3(1\text{H})$ ,  $7.25(1\text{H})$ ,  $7.6(1\text{H})$ ,  $7.8(1\text{H})$ ,  $9.3(1\text{H})$  und  $12.8(1\text{H})\text{ppm}$ .

## Beispiel 5

## 35 2-Piperidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

1,3 g (3,8 mMol) des Produktes aus Beispiel 6 wurden in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 50 ml isopropanolische Hydrochloridlösung versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur 40 gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 1,1 g des Produktes erhielt.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ).  $\delta = 1.95\text{-}2.3(3\text{H})$ ,  $2.45(1\text{H})$ ,  $3.2(1\text{H})$ ,  $3.5(1\text{H})$ ,  $3.9(1\text{H})$ ,  $7.6(1\text{H})$  und  $7.95(2\text{H})\text{ppm}$ .

## Beispiel 6

2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 5 a) 2-Amino-3(N(O-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)amido-benzoësäureethylester

4 g (17,4 mMol) N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure und 4,8 ml (34,9 mMol) Triethylamin wurden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst.  
10 Bei -10°C wurden anschließend 1,7 ml (17,4 mMol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zugetropft. Alles wurde noch für 1 h bei 0°C gerührt. Danach wurden wieder bei -10°C 2,9 g (17,4 mMol)  
15 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester zugefügt und alles für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser  
20 gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,5 g des Produktes.

- b) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

25 5,4 g (14,3 mMol) des Produktes aus 6a wurden in 100 ml Essigsäure für 75 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/  
Heptan = 1/1 gereinigt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

- c) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

35 2,3 g (6,4 mMol) des Produktes aus 6b wurden mit 1,6 g (32 mMol) Hydrazin Hydrat in 20 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, wobei ein Niederschlag anfällt, der abgesaugt und getrocknet  
40 wurde. Man erhielt 1,6 g des Produktes.

- d) 2-(N(0-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1,6 g des Produktes aus 6c wurden analog der Vorschrift aus

5 3c umgesetzt. Man erhielt 1,3 g des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,4(1H), 1,5(1H), 2,9(1H), 3,1(1H), 3,9(1H), 4,2(1H), 7,3(1H), 7,7(1H), 7,8(1H), 9,1(breit) und ca. 13(breit) ppm.

10 Analog den Beispielen 1 bis 6 wurden die in den folgenden Beispielen genannten Substanzen hergestellt:

Beispiel 7

2(N-Benzylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,6-1,8(3H), 2,1(2H), 2,3(1H), 2,8(1H), 3,1(1H), 3,2(1H), 3,5(2H), 7,2-7,4(6H), 7,6(2H), 7,8(2H) und 9,2(breit) ppm.

Beispiel 8

20 2(N-Methylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 2,1(2H), 2,3(1H), 2,5(1H), 3,1(3H), 3,2(1H), 3,5(1H), 3,7(1H), 4,0(2H), 7,7(1H) und 8,0(2H) ppm.

Beispiel 9

25 2-Piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2,5(4H), 3,3(4H), 7,2(1H), 7,6-7,7(2H), 7,8(1H) und 9,3(1H) ppm.

Beispiel 10

30 2(N-Propylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,9(3H), 1,5(2H), 1,9(2H), 2,0(4H), 2,3(2H), 2,9(3H), 7,2(1H), 7,6(2H), 7,8(1H) und 9,3(breit) ppm.

Beispiel 11

35 2(N(3-Phenylprop-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2,0-2,5(6H), 2,8(2H), 3,1(1H), 3,2-3,4(3H), 3,7(1H), 3,8-4,0(2H), 7,3-7,5(5H), 7,7(1H) und 8,0(2H) ppm.

30

## Beispiel 12

2(N-Benzoylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 1,9(1H), 2,6(1H), 3,8(1H), 3,9-4,2(4H), 4,3(1H), 4,8(1H) und 7,5-8,2(8H) ppm.

5

## Beispiel 13

2(N-Benzylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 2,3(2H), 2,6(2H), 3,3(2H), 3,8(3H), 4,5(2H) und 7,5-8,0(8H) ppm.

10

## Beispiel 14

2(1(1-Methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 3 HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,4(2H), 1,6-2,0(6H), 2,0-2,4(7H),

15 2,7-3,0(6H), 7,2(1H), 7,7(2H), 7,8(1H) und 9,4(breit) ppm.

## Beispiel 15

2(N-n-Pentylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,9(3H), 1,2-1,5(6H), 1,7-2,1(6H), 2,3(2H),

20 2,8-3,0(4H), 7,3(1H), 7,6-7,8(3H), 9,4(1H) und 12,8(breit) ppm.

## Beispiel 16

2(N-Isobut-1-yl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,9(6H), 1,8-2,1(10H), 2,9(2H), 7,2(1H),

25 7,6(2H), 7,8(1H), 9,2(1H) und 12,5(breit) ppm.

## Beispiel 17

2(N-n-Butylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,9(3H), 1,3(2H), 1,7(2H), 2,2-2,4(4H),

30 3,0-3,2(4H), 3,4-3,6(3H), 7,5(1H), 7,8-8,0(2H), 8,0(1H),

8,7(breit) und 10,9(breit) ppm.

## Beispiel 18

2(N-(3-Methyl-but-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-

35 säureamid × HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,9(6H), 1,7(3H), 2,2-2,4(4H), 3,1(4H),

3,3(1H), 3,7(2H), 7,5(1H), 7,8-8,0(3H), 8,7(breit) und

10,5(breit) ppm.

40

45

## Beispiel 19

2(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

x 2 HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2,5 (3H), 2,9 (3H), 3,3-3,8 (5H), 3,9 (1H),  
<sup>5</sup> 5,0 (1H), 7,4 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 7,9 (1H) und 8,6 (breit)  
 ppm.

## Beispiel 20

2-Piperazin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

<sup>10</sup> 1,83 g (3,67 mmol) des Produktes aus Beispiel 23 wurden in 250 ml Methanol mit 1 g 10 % Palladium auf Kohle vorgelegt und mit ca. 165 ml Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat wurde eingeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 50 ml isopropanolischer Hydrochlorid-Lösung  
<sup>15</sup> versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 1,1 g des Produktes erhielt.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3,2-3,7 (5H), 4,0 (1H), 5,2 (1H), 7,4 (1H), 7,8 (1H), 7,9 (1H) und 10,2 (breit) ppm.

## 20 Beispiel 21

2(N-Isopropylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

x HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,25 (6H), 2,3 (4H), 3,1 (1H), 3,4-3,6 (4H), 3,7 (1H), 7,5 (1H), 7,7-8,0 (3H), 8,7 (1H) und 10,7 (breit) ppm.

<sup>25</sup>

## Beispiel 22

2(4-(2-Ethyl-prop-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

## 30 Beispiel 23

2(1,4-Dibenzylpiperazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

x 2 HCl

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2,95-3,7 (7H), 3,8-4,9 (4H), 7,1-7,55 (8H), 7,65 (2H), 7,85 (2H), 7,94 (1H), 8,7 (breit) und 12,2 (breit)

<sup>35</sup> ppm.

## Beispiel 24

2(N-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(1-benzylpiperidin-4-ylcarbonyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

<sup>40</sup> <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,7 (2H), 1,8-2,0 (6H), 2,1 (4H), 2,5-2,7 (2H), 2,8-3,0 (4H), 3,5 (4H), 7,2-7,5 (11H), 7,7 (1H), 8,6 (1H), 9,5 (1H) und 12,3 (breit) ppm.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96 well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen  
5 (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO<sub>3</sub>; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die 10 einzelnen Wells mit 200 µl einer 1 %igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer 15 (1M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM DTT,) 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H<sub>2</sub>O) mit 10 µl einer Inhibitormischung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl 20 NAD-Lösung (100 µM in H<sub>2</sub>O), 28 µl H<sub>2</sub>O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper durchgeführt. Als 25 Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Biomol SA-276) verwendet.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper. Hier wurden für den monokonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagens (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gestoppt. Danach wird sofort 35 gemessen (450 gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-LabInstruments, Österreich. Aus den Inhibitionskurven bei verschiedenen Substratkonzentrationen kann man auf übliche Weise den K<sub>i</sub> bestimmen.

**33****Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit**

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer 5 Natriumacetat-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Falls die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid  $\leq 1\%$ ), 10 wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Das erfindungsgemäße Beispiel 1 zeigte hier eine Löslichkeit  $> 0,5\%$  aufweist.

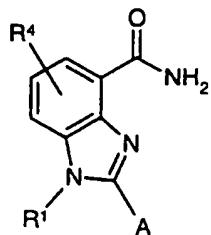
**15****20****25****30****35****40****45**

## Patentansprüche

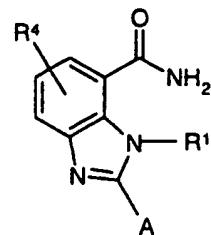
## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder Ib

5

10



Ia



Ib

15

worin

20

R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR<sup>5</sup> (wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet), oder ein C-Atom in der Kette auch eine =O-Gruppe oder eine Gruppe NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> tragen kann, wobei R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei die C-Ketten in R<sup>8</sup> bzw. R<sup>9</sup> oder der durch NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> gebildete Ring noch einen Rest R<sup>6</sup> tragen kann, der unabhängig von R<sup>2</sup> dieselben Bedeutung wie R<sup>2</sup> annehmen kann und

25

30

R<sup>4</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NH-CO-R<sup>10</sup>, OR<sup>8</sup>, wobei R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-R<sup>41</sup>, COOR<sup>41</sup> und Phenyl) tragen kann, und R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R<sup>41</sup> dieselben Bedeutungen wie R<sup>21</sup> annehmen kann,

35

40

45

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

- R<sup>2</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das noch mit R<sup>23</sup> substituiert sein kann und ein C-Atom der Kette eine =O-Gruppe tragen kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CO-(NH)<sub>0,1</sub>-R<sup>21</sup>, COOR<sup>21</sup> und Phenyl bedeuten kann, wobei R<sup>21</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl und Phenyl bedeuten kann und jeder Rest noch (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>23</sup> tragen kann, und der jeweilige Phenytring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, CF<sub>3</sub>, Cyano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NH-CO-R<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>Ph, SO<sub>2</sub>NH, NSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NSO<sub>2</sub>Ph und CF<sub>3</sub>, wobei R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-R<sup>22</sup>, COOR<sup>22</sup> (mit R<sup>22</sup> gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
- 25 R<sup>23</sup> NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup> bedeutet, wobei R<sup>26</sup> und R<sup>27</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenytring noch mit bis zu 3 Resten Cl, F, Br, J, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Phenyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-Phenyl, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup> auch ein cyclisches Amin mit 3 bis 8 Gliedern darstellen kann, wobei zusätzlich noch ein weiteres Heteroatom wie O, N und S enthalten sein kann und der Ring noch mit einem Rest R<sup>28</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>28</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl sein kann,
- 30 R<sup>3</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, CF<sub>3</sub>, Cyano, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, NH-CO-R<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>Ph, CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NSO<sub>2</sub>Ph und CF<sub>3</sub>, wobei R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> unabhängig voneinander

Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup> zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalk-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-R<sup>31</sup>, COOR<sup>31</sup> und Phenyl tragen kann, und R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R<sup>31</sup> die selbe Bedeutung wie R<sup>21</sup> annehmen kann,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff darstellen und A Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin ist und R<sup>3</sup> an den Stickstoff von A gebunden ist.
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A Piperdin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist und R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Benzyl und Phenylethyl sein kann und in 1-Stellung am Piperidin-Ring steht, bedeuten.
4. Arzneimittel enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 5 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen 10 Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen 15 Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der 20 Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen, die durch Reperfusion von verengten bzw. verschlossenen Gefäßen verursacht werden.
- 25 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der 30 Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien.
- 35 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 40 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der 45 Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des Multiorganversagens.

**38**

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.

**5**

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

**10****15****20****25****30****35****40****45**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Intel	and Application No
PCT/EP 99/09004	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D235/30	C07D401/04	C07D401/14	C07D403/04	A61K31/4184
	A61K31/454	A61K31/496	A61P25/00	A61P9/00	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 13 February 1997 (1997-02-13) cited in the application the whole document	1
A	WO 98 33802 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 6 August 1998 (1998-08-06) the whole document	1

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2000

Date of mailing of the international search report

16/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9704771	A 13-02-1997	AU	714873 B	13-01-2000
		AU	6624096 A	26-02-1997
		BR	9610051 A	21-12-1999
		CA	2225465 A	13-02-1997
		CN	1195985 A	14-10-1998
		CZ	9800303 A	17-06-1998
		EP	0841924 A	20-05-1998
		HU	9901092 A	28-07-1999
		JP	11510154 T	07-09-1999
		NO	980414 A	02-04-1998
		PL	324869 A	22-06-1998
		SK	13598 A	03-06-1998
WO 9833802	A 06-08-1998	AU	5873998 A	25-08-1998
		EP	0966476 A	29-12-1999

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Int. onalco Aktenzeichen  
PCT/EP 99/09004

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>					
IPK 7	C07D235/30	C07D401/04	C07D401/14	C07D403/04	A61K31/4184
	A61K31/454	A61K31/496	A61P25/00	A61P9/00	

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 13. Februar 1997 (1997-02-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
A	WO 98 33802 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 6. August 1998 (1998-08-06) das ganze Dokument	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeschürt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Abseendedatum des Internationalen Recherchenberichts
26. April 2000	16/05/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Allard, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9704771 A	13-02-1997	AU	714873 B	13-01-2000
		AU	6624096 A	26-02-1997
		BR	9610051 A	21-12-1999
		CA	2225465 A	13-02-1997
		CN	1195985 A	14-10-1998
		CZ	9800303 A	17-06-1998
		EP	0841924 A	20-05-1998
		HU	9901092 A	28-07-1999
		JP	11510154 T	07-09-1999
		NO	980414 A	02-04-1998
		PL	324869 A	22-06-1998
		SK	13598 A	03-06-1998
WO 9833802 A	06-08-1998	AU	5873998 A	25-08-1998
		EP	0966476 A	29-12-1999